

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

**Pr**INPROSUB<sup>MC</sup>

Solution injectable de progestérone

Solution injectable, 25 mg / 1,112 ml (22,5 mg/ml) de progestérone, injection sous-cutanée

Norme maison

Progestine

Institut Biochimique SA (IBSA)  
Via del Piano 266  
CH-6915 Pambio-Noranco,  
Suisse

Date d'approbation initiale :  
29 avril 2021

Importé par :  
Progress Therapeutics Inc.  
14-320 Harry Walker Parkway North  
Newmarket ON  
Canada, L3Y 7B4

N° de contrôle de la présentation : 239820

## TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Encadré de mises en garde et précautions importantes</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Administration .....	5
4.4 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Allaitement .....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
7.1.5 IMC .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques .....	15
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
8.5 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>16</b>
9.1 Vue d'ensemble .....	16
9.2 Interactions médicament-médicament .....	16
9.3 Interactions médicament-aliment.....	16
9.4 Interactions médicament-plante médicinale .....	16
9.5 Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire .....	16
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>16</b>
10.1 Mécanisme d'action .....	16
10.2 Pharmacocinétique .....	17
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>17</b>

<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>17</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	18
14.2	Résultats des études.....	20
<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>26</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

INPROSUB<sup>MC</sup> (solution injectable de 25 mg de progestérone) est indiqué pour la supplémentation en progestérone chez les femmes de moins de 34 ans qui ne peuvent pas utiliser ou tolérer les préparations vaginales et qui subissent une fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

#### Limitation de l'utilisation

L'efficacité chez les femmes de 35 ans et plus et chez les femmes de plus de 30 kg/m<sup>2</sup> n'a pas été établie.

#### 1.1 Enfants

**Patients pédiatriques (de 0 à 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'INPROSUB<sup>MC</sup> chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies, car il n'y a dans la population pédiatrique aucun usage pertinent indiquant une supplémentation en progestérone chez les femmes ayant recours à la FIV. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique (voir [Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Patients gériatriques (plus de 65 ans) :** Aucune donnée clinique n'a été recueillie auprès de patients de plus de 65 ans ; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

INPROSUB<sup>MC</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament à base de progestérone ou à l'un des ingrédients contenus dans la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du conditionnement. Pour consulter une liste complète, voir [FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

INPROSUB<sup>MC</sup> est contre-indiqué pour :

- les saignements vaginaux non diagnostiqués;
- les grossesses extra-utérines ou les avortements incomplets connus
- Les dysfonctionnements ou les maladies hépatiques
- les cancers du sein ou du tractus génital connus ou soupçonnés
- les thrombo-embolies artérielles ou veineuses actives, les thrombophlébites sévères ou des antécédents de ces événements;
- la porphyrie;
- des antécédents d'ictère idiopathique, de prurit sévère ou de pemphigoïde gravidique pendant la grossesse

### 3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Des troubles thromboemboliques artériels et veineux peuvent survenir lors de l'utilisation d'INPROSUB<sup>MC</sup>. Cessez l'utilisation d'INPROSUB<sup>MC</sup> et initiez les mesures de traitement appropriées si l'un de ceux-ci est suspecté.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Comme l'indication d'INPROSUB<sup>MC</sup> est limitée aux femmes en âge de procréer, les recommandations posologiques pour les patients pédiatriques et gériatriques ne sont pas appropriées.

On ne connaît pas les effets d'INPROSUB<sup>MC</sup> chez les patients présentant une fonction hépatique ou rénale diminuée. INPROSUB<sup>MC</sup> est contre-indiqué en cas de dysfonctionnement ou de maladie hépatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

INPROSUB<sup>MC</sup> est administré par injection sous-cutanée (25 mg).

##### Posologie pour les adultes

Injection une fois par jour de 25 mg à partir du jour du prélèvement des ovocytes pendant une durée totale de 10 semaines maximum, généralement jusqu'à 12 semaines de grossesse confirmée.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique.

#### 4.3 Administration

Le traitement INPROSUB<sup>MC</sup> doit être commencé sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, un patient peut s'auto-injecter INPROSUB<sup>MC</sup> si un médecin ou une infirmière estime que cela est approprié. Les patients doivent être informés qu'ils doivent suivre les instructions fournies renseignements sur le médicament destinés aux patients.

Avant l'administration, la solution doit être inspectée visuellement pour vérifier qu'elle est claire, qu'elle ne contient pas de particules étrangères, qu'elle ne précipite pas, qu'elle n'est pas décolorée et qu'elle ne fuit pas. Ne pas utiliser le produit si la solution présente un flou, des particules étrangères, une décoloration ou une fuite.

INPROSUB<sup>MC</sup> est prévu pour une administration par voie sous-cutanée.

### **Administration par voie sous-cutanée**

Aspirez tout le liquide du flacon dans la seringue. Choisir un endroit approprié (devant de la cuisse, bas du ventre), nettoyer l'endroit proposé avec un tampon, pincer la peau fermement et insérer l'aiguille à un angle de 45° à 90°. Le produit doit être injecté lentement pour réduire les lésions tissulaires locales.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits thérapeutiques.

#### **4.4 Dose oubliée**

Si une patiente oublie une dose, elle doit la prendre le plus tôt possible. La patiente ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

### **5 SURDOSAGE**

De grandes doses de progestérone peuvent causer de la somnolence.

Le traitement d'une surdose consiste à cesser INPROSUB<sup>MC</sup> tout en administrant des traitements symptomatiques et des soins de soutien appropriés.

Pour la gestion d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquer avec le centre antipoison régional.

### **6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

**Tableau 1 : Formes de posologie, concentrations, composition et conditionnement**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes posologiques, concentrations, composition</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux</b>
Injection par voie sous-cutanée	Solution, 25 mg	Hydroxypropylbétadex, eau injectable

INPROSUB<sup>MC</sup> est une solution stérile, limpide, incolore à brun clair en flacons unidoses.

INPROSUB<sup>MC</sup> est fourni dans un flacon de verre de type I pour les préparations parentérales, scellé par un bouchon ponctionnable et maintenu en place par un capuchon (rabattable).

Chaque flacon (1,112 ml) contient 25 mg de progestérone (d'une concentration théorique de 22,48 mg/ml). INPROSUB<sup>MC</sup> est offert en paquets de 1, de 7 ou de 14 flacons.

### **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Veuillez consulter les [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES SUR LA BOÎTE](#).

#### **Généralités**

Avant de commencer le traitement INPROSUB<sup>MC</sup>, la patiente et son partenaire doivent être évalués par un médecin afin de déterminer les causes de l'infertilité ou des complications de la grossesse.

Un examen physique de prétraitement doit inclure une référence particulière aux seins, aux organes pelviens ainsi qu'au frottis de Papanicolaou.

Dans tous les cas de saignements vaginaux irréguliers, des mesures diagnostiques adéquates doivent être prises. Le pathologiste doit être informé du traitement par progestérone lorsque les échantillons pertinents sont soumis.

La progestérone pouvant provoquer un certain degré de rétention d'eau, les conditions médicales susceptibles d'être influencées par ce facteur (par exemple, épilepsie, migraine, asthme, dysfonctionnement cardiaque ou rénal) nécessitent une observation attentive.

Un arrêt abrupt de la progestérone peut causer une anxiété accrue, une instabilité émotionnelle et une sensibilité accrue aux crises épileptiques.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Aucune étude de toxicité non clinique n'a été réalisée pour déterminer la carcinogénicité ou la mutagénicité d'INPROSUB<sup>MC</sup>.

### **Troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires**

Le médecin doit être attentif aux premiers signes d'infarctus du myocarde, de troubles cérébrovasculaires, de thromboembolie artérielle ou veineuse (thromboembolie veineuse ou embolie pulmonaire), de thrombophlébite ou de thrombose rétinienne. L'administration d'INPROSUB<sup>MC</sup> doit être interrompue si l'un de ces problèmes est soupçonné.

### **Conduite et utilisation de machinerie**

INPROSUB<sup>MC</sup> a une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. La progestérone peut causer de la somnolence ou des étourdissements; par conséquent, les personnes conduisant un véhicule ou utilisant de la machinerie doivent faire preuve de prudence.

### **Troubles endocriniens et du métabolisme**

Une baisse de la sensibilité à l'insuline, donc de la tolérance au glucose, a été observée chez un petit nombre de patients prenant à la fois de l'estrogène et de la progestogène. Le mécanisme de cette diminution n'est pas connu. Par conséquent, les patients diabétiques doivent faire l'objet d'une observation minutieuse pendant qu'ils reçoivent un traitement de progestérone (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

La progestérone étant métabolisée par le foie, son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant un dysfonctionnement ou une maladie du foie (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Troubles ophtalmologiques**

L'utilisation de stéroïdes sexuels peut également augmenter le risque de lésions vasculaires rétinales. Pour prévenir ces complications ultérieures, il faut faire preuve de prudence chez les utilisatrices de plus de 35 ans, chez les fumeuses et chez les patientes présentant des facteurs de risque de l'athérosclérose. L'utilisation doit cesser en cas d'accidents ischémiques transitoires, d'apparition soudaine de maux de tête sévères ou de troubles de la vision liés à un œdème papillaire ou à une hémorragie rétinale.

## Troubles psychiatriques

Les patients présentant des antécédents de dépression doivent faire l'objet d'une observation rigoureuse. Il faut envisager d'interrompre le traitement si les symptômes s'aggravent.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

### Fertilité

INPROSUB<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter certaines formes d'infertilité (voir [INDICATIONS](#)).

## Peau

### Réactions au point d'injection

Dans le cadre de l'étude 1, au cours de laquelle INPROSUB<sup>MC</sup> a été administrée par voie sous-cutanée, les effets indésirables au site d'administration suivants ont été signalés chez au moins 1 % des patientes du groupe INPROSUB<sup>MC</sup> : douleur au site d'administration (49,7 %), irritation au site d'administration (13,3 %), prurit au site d'administration (12,1 %), enflure au site d'administration (11,0 %), hématome au site d'injection (2,1 %) et induration au site d'injection (2,1 %).

Dans le cadre de l'étude 2, au cours de laquelle INPROSUB<sup>MC</sup> a été administrée par voie sous-cutanée, les effets indésirables au site d'administration suivants ont été signalés chez au moins 1 % des patientes du groupe INPROSUB<sup>MC</sup> : douleur ou gêne au site d'injection (14,5 %), ecchymose au site d'injection (10,5 %), inflammation au site d'injection (3,8 %), œdème au site d'injection (2,0 %) et masse au site d'injection (1,3 %).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les risques pour la mère sont abordés tout au long de la monographie du produit.

Lors des essais cliniques, une différence numérique des malformations congénitales fœtales a été observée entre les groupes de traitement INPROSUB<sup>MC</sup> et les groupes de traitement témoin. Les données sur les risques d'anomalies congénitales, y compris les anomalies génitales chez les filles ou les garçons, après une exposition intra-utérine pendant la grossesse sont limitées ou non concluantes. La surveillance fœtale et le dépistage prénatal doivent être effectués conformément aux lignes directrices cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et du Collège canadien des généticiens médicaux.

Dans l'étude 1, parmi les 338 sujets traités par INPROSUB<sup>MC</sup> quotidiennement, 91 sujets ont eu des naissances vivantes, 14 sujets ont eu un avortement spontané précoce, 2 sujets ont eu une grossesse extra-utérine et 6 sujets ont signalé un total de 10 anomalies congénitales fœtales (plusieurs anomalies pouvaient être signalées pour un même sujet). Les anomalies congénitales fœtales signalées comprenaient : hernie abdominale congénitale (deux fœtus), hydrocéphalie congénitale (deux fœtus), pneumonie congénitale (deux fœtus), tétralogie de Fallot (un fœtus), hydrocèle (un fœtus) et phénylcétonurie (deux fœtus).

Dans l'étude 2, parmi les 400 sujets traités quotidiennement par INPROSUB<sup>MC</sup>, 161 sujets ont eu des naissances vivantes, 14 sujets ont eu un avortement (9 avortements spontanés complets, 1 avortement spontané incomplet et 4 avortements incomplets), 6 sujets ont eu une grossesse extra-utérine et 8 sujets ont signalé des anomalies congénitales fœtales. Les anomalies congénitales fœtales rapportées comprenaient : deux fœtus avec souffle cardiaque, un fœtus avec hémorragie intraventriculaire, un fœtus avec persistance du canal artériel ayant

entraîné la mort du fœtus, un fœtus avec pied bot, un fœtus avec hernie, un fœtus avec une anomalie d'Epstein et un fœtus avec hydronéphrose.

### 7.1.2 Allaitement

La progestérone est excrétée dans le lait humain, et son effet sur le nourrisson allaité n'a pas été déterminé. INPROSUB<sup>MC</sup> ne devrait pas être utilisé pendant l'allaitement.

### 7.1.3 Enfants

**Patients pédiatriques (de 0 à 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'INPROSUB<sup>MC</sup> chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies (voir [INDICATIONS](#)). Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique.

### 7.1.4 Personnes âgées

Aucune donnée clinique n'a été recueillie auprès de patients de plus de 65 ans (voir [INDICATIONS](#)).

### 7.1.5 IMC

Les patients de plus de 30 kg/m<sup>2</sup> n'ont pas été étudiés.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves suivants sont traités ailleurs dans la monographie de produit :

- Troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]
- Dépression [Voir Psychiatrique sous [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]

L'innocuité d'INPROSUB<sup>MC</sup> a été évaluée chez 682 patients dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé auprès de 338 patients recevant INPROSUB<sup>MC</sup> et de 344 patients recevant un comparateur actif (gel de progestérone 8 % administré par voie vaginale). La durée du traitement était de 10 semaines (c'est-à-dire à partir du jour du prélèvement d'ovocytes, jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse). Les taux globaux d'événements indésirables non graves (tous les événements indésirables à l'exclusion des événements indésirables liés à la tolérance) étaient de 55,3 % avec INPROSUB<sup>MC</sup>, 55,5 % avec le comparateur, et l'incidence des événements indésirables graves était de 4,1 % chez les patients traités par INPROSUB<sup>MC</sup> et 5,8 % avec le comparateur. Le taux d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude était de 5,6 % chez les patients traités par INPROSUB<sup>MC</sup> et de 6,4 % avec le comparateur. Les effets indésirables très fréquents avec INPROSUB<sup>MC</sup> rapportés chez ≥ 10 % des patients étaient les réactions au site d'administration (irritation, douleur, prurit et enflure), les maux de tête, les spasmes utérins et l'hémorragie vaginale.

L'innocuité d'INPROSUB<sup>MC</sup> a été évaluée chez 800 patients dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé auprès de 400 patients recevant INPROSUB<sup>MC</sup> et de 400 patients recevant un comparateur (comprimés vaginaux de progestérone). La durée du traitement était de 10 semaines (c'est-à-dire à partir du jour du prélèvement d'ovocytes, jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse). Le taux global d'effets indésirables était de 69,0 % chez les patients traités par

INPROSUB<sup>MC</sup> et de 67,5 % avec le comparateur. L'incidence des effets indésirables graves était de 4,8 % chez les patients traités par INPROSUB<sup>MC</sup> et de 5,3 % avec le comparateur. Le taux d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude était de 5,3 % chez les patients traités par INPROSUB<sup>MC</sup> et de 5,0 % avec le comparateur. Les effets indésirables très fréquents avec INPROSUB<sup>MC</sup> signalés chez au moins 10 % des patients étaient les réactions au site d'administration (ecchymoses au site d'injection, douleur ou inconfort au site d'injection), les douleurs abdominales ou un inconfort abdominal, les maux de tête, les nausées et l'hémorragie vaginale.

Profil des effets indésirables attendus observés avec la progestérone : INPROSUB<sup>MC</sup> devrait également provoquer des effets indésirables similaires à d'autres médicaments contenant de la progestérone, pouvant inclure la sensibilité mammaire, des ballonnements, des sautes d'humeur, la dépression, l'irritabilité, la somnolence, l'insomnie, la jaunisse, l'urticaire, l'acné, le hirsutisme, l'alopécie, la prise de poids et des saignements vaginaux.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les études cliniques sont menées dans des conditions très précises. Il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces études cliniques ne reflètent pas les taux observés dans la pratique. Ils ne doivent pas être comparés aux taux des études cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables obtenues lors des études cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables et évaluer les taux d'effets indésirables de l'utilisation en situation réelle.

### Effets indésirables lors de l'étude 1

Dans le cadre de cette étude multicentrique, randomisée, ouverte, prospective, à deux groupes visant à comparer l'innocuité et l'efficacité d'INPROSUB<sup>MC</sup> à celles d'un comparateur (gel de progestérone 8 % administré par voie vaginale) pour le soutien de la phase lutéale chez les patientes ayant recours à la FIV, 338 patientes ont été sélectionnées au hasard pour recevoir INPROSUB<sup>MC</sup>, et 344 patientes ont été sélectionnées au hasard pour recevoir le comparateur. La moyenne d'âge des patientes inscrites était de 34 ans dans les deux groupes. Le groupe ayant reçu INPROSUB<sup>MC</sup> était composé à 92,2 % de Blanches, à 4,2 % d'Asiatiques, à 2,4 % de Noires et à 1,2 % de personnes s'identifiant à une autre origine ethnique. Le groupe ayant reçu le comparateur était composé à 91,6 % de Blanches, à 4,5 % d'Asiatiques, à 1,8 % de Noires et à 2,1 % de personnes s'identifiant à une autre origine ethnique. Les patientes ont été exposées à INPROSUB<sup>MC</sup> ou à un comparateur pendant 10 semaines.

### Effets indésirables lors de l'étude 2

Dans le cadre de cette étude multicentrique, parallèle, randomisée, ouverte, prospective, à deux groupes visant à comparer l'innocuité et l'efficacité d'INPROSUB<sup>MC</sup> à celles d'un comparateur (comprimés vaginaux de progestérone) pour le soutien de la phase lutéale chez les patientes ayant recours à la FIV, 400 patientes ont été sélectionnées au hasard pour recevoir INPROSUB<sup>MC</sup>, et 400 patientes ont été sélectionnées au hasard pour recevoir le comparateur. La moyenne d'âge des patientes inscrites était de 34 ans dans les deux groupes. Le groupe ayant reçu INPROSUB<sup>MC</sup> était composé à 67,3 % de Blanches, à 21,5 % d'Asiatiques, à 8,5 % de personnes d'origine hispanique, à 2,5 % de Noires et à 0,3 % de personnes s'identifiant à une autre origine ethnique. Le groupe ayant reçu le comparateur était composé à 66,3 % de Blanches, à 20,3 % d'Asiatiques, à 8,5 % de personnes d'origine hispanique, à 3,5 % de Noires et à 1,5 % de personnes s'identifiant à une autre origine ethnique. Les patientes ont été

exposées à INPROSUB<sup>MC</sup> ou à un comparateur pendant 10 semaines.

**Tableau 2 : Effets indésirables survenus à une incidence  $\geq 2\%$  chez les femmes traitées par progestérone dans l'étude 1**

	<b>IBSA – Progestérone (25 mg/jour administrés par voie sous-cutanée)</b> n = 338 n (%)	<b>Comparateur – Gel de progestérone 8 % (90 mg/jour administrés par voie vaginale)</b> n = 344 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Distension abdominale	31 (9,2)	39 (11,3)
Nausées	30 (8,9)	31 (9,0)
Douleurs abdominales	27 (8,0)	44 (12,8)
Douleurs dans le haut de l'abdomen	18 (5,3)	11 (3,2)
Constipation	17 (5,0)	13 (3,8)
Diarrhée	14 (4,1)	16 (4,7)
Vomissements	11 (3,3)	6 (1,7)
Flatulences	8 (2,4)	7 (2,0)
Douleurs dans le bas de l'abdomen	7 (2,1)	8 (2,3)
Dyspepsie	7 (2,1)	2 (0,6)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	16 (4,7)	14 (4,1)
<b>Infections et infestations - toutes</b>	10 (3,0)	17 (4,9)
<b>Trouble musculo-squelettique et du tissu conjonctif</b>		
Douleur au dos	12 (3,6)	10 (2,9)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Maux de tête	45 (13,3)	37 (10,8)
Étourdissements	14 (4,1)	9 (2,6)
<b>Conditions de grossesse, puerpérales et périnatales</b>		
Avortement spontané (y compris les avortements incomplets)*	10 (3,0)	10 (2,9)

	<b>IBSA – Progestérone (25 mg/jour administrés par voie sous-cutanée)</b> n = 338 n (%)	<b>Comparateur – Gel de progestérone 8 % (90 mg/jour administrés par voie vaginale)</b> n = 344 n (%)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	9 (2,7)	6 (1,7)
<b>Troubles du système reproductif et des seins</b>		
Hémorragie vaginale	48 (14,2)	63 (18,3)
Spasmes utérins	42 (12,4)	60 (17,4)
Sensibilité des seins	24 (7,1)	25 (7,3)
Douleurs aux seins	20 (5,9)	21 (6,1)
Écoulement vaginal	13 (3,9)	60 (17,4)
Prurit vulvo-vaginal	11 (3,3)	-
Inconfort vulvo-vaginal	10 (3,0)	-
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux - tous</b>	11 (3,3)	7 (2,0)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané - tous</b>	19 (5,6)	11 (3,2)
- = Effet indésirable non signalé ; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (« Dictionnaire médical pour les activités de réglementation ») Remarque : MedDRA version 13.1 utilisée dans l'étude 1. *Quatre avortements supplémentaires n'ont pas été inclus dans le tableau, car ils n'ont pas été signalés ou considérés comme un événement indésirable par l'investigateur à un stade très précoce.		

**Tableau 3 : Effets indésirables survenus à une incidence  $\geq 2$  % chez les femmes traitées par progestérone dans l'étude 2**

	<b>IBSA – Progestérone (25 mg/jour administrés par voie sous-cutanée) n = 400 n (%)</b>	<b>Comparateur – Comprimés vaginaux de progestérone (100 mg deux fois par jour administré par voie vaginale) n = 400 n (%)</b>
<b>Événements indésirables associés à l'injection</b>		
Douleur/inconfort au site d'injection	58 (14,5)	-
Contusion au site d'injection	42 (10,5)	-
Inflammation au site d'injection	15 (3,8)	-
Érythème au site d'injection	8 (2,0)	-
<b>Événements indésirables associés à la procédure de FIV</b>		
Douleur post-procédurale	58 (14,5)	59 (14,8)
Inconfort post-procédural	43 (10,8)	38 (9,5)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur ou inconfort abdominal	63 (15,8)	82 (20,5)
Nausées	50 (12,5)	51 (12,8)
Constipation	29 (7,3)	39 (9,8)
Vomissements	15 (3,8)	22 (5,5)
<b>Troubles généraux</b>		
Fatigue	13 (3,3)	31 (7,8)
Fièvre	8 (2,0)	2 (0,5)
<b>Infections et infestations</b>		
Nasopharyngite	10 (2,5)	3 (0,8)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Maux de tête	49 (12,3)	59 (14,8)
<b>Conditions de grossesse, puerpérales et périnatales</b>		
Avortement spontané*	10 (2,5)	13 (3,3)
Hémorragie ante-partum	9 (2,3)	13 (3,3)

	<b>IBSA – Progestérone (25 mg/jour administrés par voie sous-cutanée)</b> n = 400 n (%)	<b>Comparateur – Comprimés vaginaux de progestérone (100 mg deux fois par jour administré par voie vaginale)</b> n = 400 n (%)
<b>Troubles du système reproductif et des seins</b>		
Hémorragie vaginale	62 (15,5)	62 (15,5)
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	24 (6,0)	22 (5,5)
Douleurs aux seins ou sensibilité des seins	22 (5,5)	48 (12,0)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Tout	16 (4,0)	13 (3,3)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	8 (2,0)	8 (2,0)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées de chaleur	9 (2,3)	8 (2,0)
- = Effet indésirable non signalé ; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (« Dictionnaire médical pour les activités de réglementation ») Remarque : MedDRA version 10.0 utilisée dans l'étude 2. *Quatre avortements supplémentaires n'ont pas été inclus dans le tableau, car ils n'ont pas été signalés ou considérés comme un événement indésirable par l'investigateur à un stade très précoce.		

Dans l'étude 1, 5,6 % des sujets (19 sujets sur 338) ou 21 événements traités par INPROSUB<sup>MC</sup> ont été retirés en raison d'événements indésirables (1 événement : distension abdominale ; 1 événement : céphalée ; 3 événements : gêne au site d'injection ; 14 événements : avortement ; 2 événements : grossesse extra-utérine).

Dans l'étude 2, 5,3 % des sujets (21 sujets sur 400) traités par INPROSUB<sup>MC</sup> ont été retirés en raison d'événements indésirables [9 sujets : avortement spontané/fausse couche (8 avortements complets et 1 avortement incomplet) ; 5 sujets : grossesse extra-utérine ; 4 sujets : avortement manqué ; 1 sujet : syndrome d'hyperstimulation ovarienne ; 2 sujets : inconfort d'injection].

### Réactions au site d'injection

Voir la peau sous [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables moins fréquents suivants sont survenus chez moins de 2 % des patientes du groupe INPROSUB<sup>MC</sup>.

**Troubles de l'oreille et du conduit auditif** : inflammation de l'oreille interne

**Troubles gastro-intestinaux** : sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux, douleurs gastro-intestinales, nausées

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, sensation de chaleur, sensation de chaleur et de froid, éruption cutanée au site d'injection, urticaire au site d'injection, malaise, nodule, douleur, frissons solennels

**Infections et infestations** : muguet buccal, mycose vaginale

**Lésions, empoisonnement et complications des procédures** : saignement au site d'administration, contusion

**Recherches** : augmentation de la température corporelle, prise de poids

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, douleurs dans l'aîne, douleurs dans les extrémités

**Troubles du système nerveux** : migraine, somnolence

**Conditions de grossesse, puerpérales et périnatales** : mort intra-utérine

**Troubles psychiatriques** : labilité émotionnelle, humeur dépressive, insomnie, irritabilité, changements d'humeur, sautes d'humeur, nervosité, agitation

**Troubles du rein et des voies urinaires** : pollakiurie, douleurs du tractus urinaire

**Troubles du système reproductif et des seins** : douleurs des annexes utérines, gonflement des seins, douleurs aux mamelons, gonflement des mamelons, douleurs pelviennes, inflammation vaginale, sensation de brûlure vulvo-vaginale, douleurs vulvo-vaginales

**Troubles du système respiratoire et des seins** : toux, dyspnée, douleur oropharyngée, douleur pharyngolaryngée, congestion des voies respiratoires

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : acné, alopecie, dermatite, dermatite allergique, peau sèche, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, troubles de la pigmentation, prurit, prurit généralisé, éruption maculaire, éruption papulaire, décoloration de la peau, enflure du visage, urticaire

**Troubles vasculaires** : bouffées de chaleur, hypotension

### 8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant l'utilisation d'INPROSUB<sup>MC</sup> après approbation. Comme ces effets sont rapportés volontairement par une population d'une taille incertaine, l'estimation fiable de leur fréquence ou l'établissement d'une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament n'est pas toujours possible.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les suivants :

- Réactions d'hypersensibilité

### 8.5 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Les résultats de laboratoire peuvent être modifiés par l'utilisation de progestatifs. L'utilisation d'un traitement progestatif peut comporter des risques, notamment des effets indésirables sur le métabolisme des glucides et des lipides et sur les tests de coagulation.

Aucun test clinique sur les lipides, les glucides et les paramètres de coagulation n'a été réalisé pour INPROSUB<sup>MC</sup>.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Vue d'ensemble**

Les médicaments reconnus comme induisant le système hépatique de cytochrome-P450-3A4 (par exemple, la rifampicine, la carbamazépine, la griséofulvine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis (produits à base de plantes contenant de l'*Hypericum perforatum*) peuvent faire augmenter le taux d'élimination, donc réduire la biodisponibilité de la progestérone. En revanche, le kétoconazole et les autres inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 peuvent réduire le taux d'élimination, donc faire augmenter la biodisponibilité de la progestérone. Comme la progestérone peut influencer le contrôle du diabète, un ajustement de la posologie des antidiabétiques peut être requis (voir [Populations particulières](#)).

Les progestatifs peuvent inhiber le métabolisme de la cyclosporine, ce qui peut faire augmenter la concentration de cyclosporine plasmatique et poser un risque de toxicité.

L'effet des produits injectables utilisés simultanément sur l'exposition à la progestérone d'INPROSUB<sup>MC</sup> n'a pas été étudié. L'utilisation concomitante d'autres médicaments n'est pas recommandée.

### **9.2 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour INPROSUB<sup>MC</sup>.

### **9.3 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments particuliers n'a été établie.

### **9.4 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **9.5 Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire**

Les interactions avec les essais en laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mécanisme d'action**

La progestérone est un stéroïde naturellement sécrété par les ovaires, le placenta et les glandes surrénales. En présence d'œstrogène adéquate, la progestérone transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. La progestérone est nécessaire afin d'augmenter la réceptivité endométriale pour l'implantation d'un embryon. Une fois qu'un embryon est implanté, la progestérone agit pour que la grossesse puisse être menée à terme.

## 10.2 Pharmacocinétique

**Absorption** : Les concentrations sériques de progestérone ont augmenté après l'administration par voie sous-cutanée de 25 mg d'INPROSUB<sup>MC</sup> à 28 femmes ménopausées en santé. Une heure après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique, la C<sub>max</sub> moyenne était de 53,43 ± 18,95 ng/ml. La concentration sérique de progestérone a diminué selon une décroissance mono-exponentielle, avec une demi-vie de 10,45 ± 1,93 heure, et douze heures après l'administration, la concentration moyenne était de 6,55 ± 2,4 ng/ml. La concentration sérique minimale, 1,45 ± 0,45 ng/ml, a été atteinte au point temporel de 36 heures.

Suite à l'administration par voie sous-cutanée de plusieurs doses de 25 mg par jour, des concentrations stables ont été obtenues après environ deux jours de traitement INPROSUB<sup>MC</sup>. Des valeurs résiduelles de 4,8 ± 1,1 ng/ml ont été observées avec une AUC de 346,9 ± 41,9 ng\*h/ml le 11<sup>e</sup> jour. La concentration sérique était retournée aux valeurs de base après 72 heures.

**Distribution** : Chez l'humain, entre 96 % et 99 % de la progestérone est liée à des protéines sériques comme l'albumine (entre 50 % et 54 %) ou la transcortine (entre 43 % et 48 %), et le reste est libre dans le plasma. En raison de la solubilité des lipides, la progestérone passe de la circulation sanguine à ses cellules cibles par diffusion passive.

**Métabolisme** : La progestérone est métabolisée dans le foie en grande partie en prégnanediols et prégnanolones. Les prégnanediols et les prégnanolones sont conjugués dans le foie aux métabolites glucuroconjugués et sulfatés. Les métabolites de la progestérone qui sont excrétés dans la bile peuvent être déconjugués et peuvent être encore métabolisés par dihydroxylation réductrice et épimérisation.

**Élimination** : La progestérone est éliminée par les reins et par voie biliaire.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **IMC** : Les patients de plus de 30 kg/m<sup>2</sup> n'ont pas été étudiés.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Conserver le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Ne pas réfrigérer ni congeler.

Le produit médicamenteux doit être utilisé immédiatement après son ouverture, et la solution restante doit être jetée (voir [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution est conçue pour un usage unique seulement et ne doit pas être utilisée si elle contient des particules, si elle présente une décoloration ou si elle fuit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

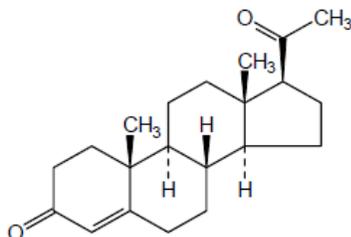
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : progestérone

Nom chimique : pregn-4-ene-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{21}H_{30}O_2$  314,5

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : La progestérone est une poudre cristalline blanche ou presque blanche ou se présente sous forme de cristaux incolores. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol et modérément soluble dans l'acétone et les huiles grasses.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients pour les études cliniques avec FIV

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique, parallèle, randomisée, ouverte, prospective, à	<b>Progestérone-IBSA :</b> 25 mg par jour par injection sous-cutanée pendant 10 semaines	<b>Progestérone-IBSA :</b> n = 339	33,79 ± 4,25 ans	Femmes

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
	deux groupes	<b>Gel de progestérone 8 % :</b> 90 mg par jour administrés par voie vaginale pendant 10 semaines	<b>Gel de progestérone 8 % :</b> n = 344	33,95 ± 4,31 ans	Femmes
Étude 2	Étude multicentrique, parallèle, randomisée, ouverte, prospective, à deux groupes	<b>Progestérone-IBSA :</b> 25 mg par jour par injection sous-cutanée pendant 10 semaines	<b>Progestérone-IBSA :</b> n = 400	34,3 ± 4,4 ans	Femmes
		<b>Progestérone en comprimés vaginaux effervescents de 100 mg :</b> 100 mg deux fois par jour administrés par voie vaginale pendant 10 semaines	<b>Progestérone en comprimés vaginaux effervescents de 100 mg :</b> n = 400	34,3 ± 4,5 ans	Femmes

L'efficacité et la tolérabilité d'INPROSUB<sup>MC</sup> ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III parallèles, ouvertes et randomisées réalisées auprès de femmes ayant recours à la fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) utilisant des ovules frais. Les antécédents de fausse couche récurrente et les sujets avec des ovocytes et des embryons décongelés/donnés ont été exclus. L'étude 1 a comparé l'efficacité et la sécurité de Progesterone-IBSA 25 mg sous-cutané à un gel de progestérone intravaginal (90 mg une fois par jour) dans plusieurs pays européens, et l'étude 2 a comparé l'efficacité et la sécurité de Progesterone-IBSA 25 mg sous-cutané à des comprimés de progestérone vaginaux (100 mg administrés par voie vaginale deux fois par jour) aux États-Unis.

Les sujets participant aux études n'ont pas été stratifiés au moment de la randomisation en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne (mesurée par les taux sériques de FSH). L'efficacité d'INPROSUB<sup>MC</sup> n'a pas été établie chez les femmes de 35 ans et plus.

### Étude 1

Dans l'étude 1, les patientes ont été randomisées dans un rapport 1:1 pour recevoir soit la progestérone-IBSA par voie sous-cutanée (SC) à 25 mg une fois par jour, soit le gel de progestérone intravaginal à une dose quotidienne de 90 mg. La durée totale du traitement pour chaque patiente ne dépassait pas 10 semaines, réparties sur deux phases d'étude. La phase I couvrait la période allant du dépistage au test de grossesse initial, et la phase II couvrait la période du soutien continu de la phase lutéale en cas de grossesse.

L'efficacité a été évaluée sur le critère des grossesses en cours, définies par l'identification d'au moins un sac gestationnel avec mouvement du cœur fœtal à l'échographie 10 semaines après le début du traitement.

Au total, 740 patientes ont été dépistées. Parmi celles-ci, 683 ont été randomisées et inscrites à l'étude. Les deux groupes de traitement étaient dans l'ensemble assez semblables sur le plan des données démographiques. Dans les deux groupes, la majorité ( $\geq 92\%$ ) des patientes étaient blanches, et l'âge moyen était d'environ 34 ans. Les valeurs moyennes de l'IMC étaient également semblables dans les deux groupes (22,8 kg/m<sup>2</sup> par rapport à 23,0 kg/m<sup>2</sup> dans les groupes Progestérone-IBSA et gel de progestérone intravaginal, respectivement), et se situaient entre 16,6 et 31,6 kg/m<sup>2</sup>.

## **Étude 2**

Dans l'étude 2, les patientes ont été randomisées selon un rapport de 1:1 afin de recevoir soit la dose de 25 mg de progestérone-IBSA par voie sous-cutanée une fois par jour, soit les comprimés intravaginaux de 100 mg de progestérone deux fois par jour. La durée totale de traitement pour chaque patiente n'était pas de plus de 10 semaines, sur deux phases d'étude. La conception de l'étude était la même que celle de l'étude 1.

L'efficacité a été évaluée sur le critère des grossesses en cours, définies par l'identification d'au moins un sac gestationnel avec mouvement du cœur fœtal à l'échographie 10 semaines après le début du traitement.

Au total, 930 patientes ont été dépistées. Parmi celles-ci, 800 ont été randomisées et inscrites à l'étude. Les deux groupes de traitement étaient dans l'ensemble assez semblables sur le plan des données démographiques. Dans les deux groupes, la majorité ( $\geq 66\%$ ) des patientes étaient blanches, et l'âge moyen était d'environ 34 ans. Les valeurs moyennes de l'IMC étaient également similaires dans les deux groupes (23,4 kg/m<sup>2</sup> par rapport à 23,6 kg/m<sup>2</sup> dans les groupes Progestérone-IBSA et comprimés de progestérone intravaginale, respectivement), et se situaient entre 16,0 et 30,0 kg/m<sup>2</sup>.

## **14.2 Résultats des études**

### **Étude 1**

Le traitement par INPROSUB<sup>MC</sup> a été déclaré non inférieur au comparateur actif si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la différence du taux de grossesse était supérieure à -10 % sur la base de la population ITT. Dans cette étude, les taux de grossesse en cours pour les sujets traités par INPROSUB<sup>MC</sup> étaient non inférieurs (les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre INPROSUB<sup>MC</sup> et le comparateur actif excluaient une différence supérieure à 10 %) au taux de grossesse en cours chez les sujets traités par le comparateur actif. Les résultats sont affichés dans le [Tableau 5](#). Des données semblables ont été rapportées pour la population par protocole (PP) ([Tableau 5](#)).

**Tableau 5 : Résultats de l'étude tirés des essais cliniques contrôlés – Étude 1**

Critère d'évaluation principal	Progestérone-IBSA n (%)	Gel de progestérone intravaginal n (%)	Différence par rapport au gel de progestérone intravaginal (IC de 95 %)
Taux de grossesse à 10 semaines en %	ITT : 93 (27,4) PP : 93 (29,2)	ITT : 105 (30,5) PP : 100 (31,2)	ITT : -3,09 (-9,91 %, 3,73 %) PP : -2,00 (-9,12 %, 5,13 %)
Population ITT : N = 339 dans le groupe recevant la progestérone-IBSA; N = 344 dans le groupe recevant le gel de progestérone intravaginal. Population ET : N = 319 dans le groupe recevant la progestérone-IBSA ; N = 321 dans le groupe recevant le gel de progestérone intravaginal.			

## **Étude 2**

Le traitement par INPROSUB<sup>MC</sup> a été déclaré non inférieur au comparateur actif, car la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence du taux de grossesse était supérieure à -10 % sur la base de la population de l'analyse du projet thérapeutique (ITT). Dans cette étude, les taux de grossesse en cours pour les sujets traités par INPROSUB<sup>MC</sup> étaient non inférieurs (les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre INPROSUB<sup>MC</sup> et le comparateur actif excluaient une différence supérieure à 10 %) au taux de grossesse en cours chez les sujets traités par le comparateur actif. Les résultats sont affichés dans le [Tableau 6](#). Des données semblables ont été rapportées pour la population par protocole ([Tableau 6](#)).

**Tableau 6 : Résultats de l'étude tirés des essais cliniques contrôlés – Étude 2**

<b>Critère d'évaluation principal</b>	<b>Progestérone-IBSA n (%)</b>	<b>Comprimés intravaginaux de progestérone n (%)</b>	<b>Différence par rapport aux comprimés intravaginaux de progestérone (IC de 95 %)</b>
Taux de grossesse à 10 semaines en %	ITT : 163 (40,8) PP : 163 (41,6)	ITT : 173 (43,3) PP : 173 (44,4)	ITT : -2,5 (-9,4 %, 4,4 %) PP : -2,8 (-9,7 %, 4,2 %)
Population ITT : N = 400 dans le groupe de la progestérone-IBSA et dans le groupe des comprimés intravaginaux de progestérone. Population PP : N = 392 dans le groupe de la progestérone-IBSA ; N = 390 dans le groupe des comprimés intravaginaux de progestérone.			

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Cancérogénicité

La cancérogénicité de la progestérone administrée par injection sous-cutanée ou intramusculaire à la souris, le rat, le lapin et le chien et par implantation sous-cutanée chez la souris et le rat a été largement étudiée. La progestérone, lorsqu'elle est administrée seule, augmente l'incidence des tumeurs ovariennes, utérines ou mammaires chez les souris, tandis qu'une étude menée chez les chiens (74 semaines) à des doses de 0,8 à 22,5 mg/jour a été considérée comme d'une durée insuffisante pour permettre une évaluation. Les effets cancérogènes des progestatifs sont intimement associés aux systèmes hormonaux complexes dans lesquels ils opèrent et aux relations dose-effet. Le rôle des hormones dans la néoplasie mammaire chez les rongeurs est parallèle à certaines des activités observées chez l'homme, mais il existe également des différences significatives qui rendent problématique l'extrapolation de la cancérogénicité des rongeurs à la cancérogénicité humaine. Cependant, on peut raisonnablement s'attendre à ce que la progestérone soit un cancérogène pour l'homme.

### Génotoxicité

Sur la base des données de génotoxicité disponibles, la progestérone n'a pas induit de mutations létales dominantes chez la souris ni d'aberrations chromosomiques chez les rats traités *in vivo*. La progestérone n'a pas induit d'aberrations chromosomiques ni d'échanges de chromatides sœurs dans les cellules humaines cultivées. Il n'a pas induit d'aberrations chromosomiques ou de ruptures de brins d'ADN dans les cellules de rongeurs, et n'était pas mutagène pour les bactéries.

Des résultats non concluants ont été obtenus pour la transformation *in vitro* de cellules de rongeurs. Un résultat positif a été obtenu pour les cellules d'embryon de rat, un résultat faiblement positif pour les cellules de souris et un résultat négatif pour les cellules d'embryon de hamster syrien. Des études ont rapporté que la progestérone n'a pas induit la formation d'adduits à l'ADN comme déterminé par le post-marquage au 32P. Aucune augmentation significative n'a été observée dans la fréquence des aberrations chromosomiques structurales ou numériques dans les cellules d'embryons de hamster syrien après un traitement de 24 heures avec 3 à 30 µg/ml de progestérone.

## **Toxicologie pour l'appareil reproducteur et le développement**

### **Fertilité et reproduction**

Aucune étude de toxicité pour le développement chez des animaux de laboratoire de quelque espèce que ce soit avec de la progestérone n'a été identifiée dans la littérature publiée. Des études de fertilité ont été menées chez des rats femelles CrI:CD(SD) en utilisant du MPA (un progestatif synthétique) à des niveaux de dose de 0, 0,4, 2,0 ou 10,0 mg/kg/jour, qui ont été administrés par gavage de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation. Le nombre de femelles ayant des cycles œstraux irréguliers ou prolongés a augmenté à 0,4 mg/kg/jour sans modification de la fertilité. Une diminution du nombre d'animaux copulant et une diminution du taux de gestation avec une faible perte de préimplantation ont été observées dans le groupe traité à 2,0 mg/kg et aucune copulation n'a été observée dans le groupe traité à 10 mg/kg.

La supplémentation en progestérone est connue pour prévenir les naissances prématurées (PTB) chez certaines femmes à haut risque. Un tiers des naissances prématurées est associé à une rupture prématurée des membranes préterme (RPMP). On a émis l'hypothèse que la progestérone pourrait bloquer l'apoptose de la membrane fœtale induite par les cytokines pro-inflammatoires, empêchant la RPMP. Des membranes fœtales cultivées avec ou sans progestérone (125 à 500 ng/ml) ont été traitées avec/sans lipopolysaccharide (LPS ; 100 ng/mL) ou facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha ; 50 ng/mL). Le TNF-alpha et le LPS ont augmenté de manière significative les activités de la caspase-3 dans les membranes fœtales à terme d'une manière dépendante du temps. Il a été rapporté que la progestérone inhibe l'apoptose basale et induite par le TNF-alpha dans les membranes fœtales à terme. L'effet de la progestérone sur les niveaux basaux d'apoptose suggère que ce mécanisme peut également être important pour un travail normal à terme.

### **Études de toxicologie particulières**

#### **Toxicité à dose unique**

Les données publiées sur la toxicité à dose unique indiquent que la dose létale médiane (DL50) intraveineuse (iv) de progestérone chez la souris est de 100 mg/kg. Les effets observés comprenaient les convulsions, l'ataxie et les effets respiratoires, y compris la dyspnée. La DL50 intrapéritonéale (i.p.) de progestérone chez le rat serait de 327 mg/kg, mais aucun détail sur les signes de toxicité n'a été rapporté. Chez le lapin, la DL50 est de 26,5 mg/kg de poids corporel.

#### **Toxicité par administration de doses répétées**

Aucune étude pertinente de toxicité à doses répétées chez des espèces animales de laboratoire avec de la progestérone n'a été identifiée dans la littérature publiée. Des études de toxicité à doses répétées de deux et quatre semaines sur des rats femelles CrI:CD(SD) utilisant de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP, un progestatif synthétique) ont été menées afin d'étudier la relation entre les modifications histopathologiques de l'ovaire et les modifications fonctionnelles de la fertilité féminine. L'AMP a été administré à des rates non gravides par gavage à des doses de 0; 0; 0,4; 2,0 ou 10,0 mg/kg/jour. Le nombre de femelles non gravides ayant des cycles d'œstrus irréguliers a augmenté avec la dose et une diminution du poids des ovaires a été observée à des doses  $\geq 2$  mg/kg/jour après le traitement pendant 2 ou 4 semaines. L'examen histopathologique a révélé une augmentation du nombre de grands follicules atrophiques et des diminutions des corps jaunes actuellement formés et des grands ou

petits précédemment formés ont été observées aux mêmes doses dans les groupes de traitement de 2 et 4 semaines.

### **Tolérance locale**

Les lapines ont été traitées avec 6,7 mg/kg/jour d'INPROSUB<sup>MC</sup> pendant jusqu'à sept jours consécutifs par injection sous-cutanée. Aucun effet pertinent attribué au traitement avec INPROSUB<sup>MC</sup> par voie sous-cutanée n'a été observé lors des examens locaux, macroscopiques et histopathologiques.

Une étude à plus long terme a été réalisée avec l'administration d'INPROSUB<sup>MC</sup> à 1 mg/kg/jour par voie sous-cutanée ou à 4 mg/kg/jour par voie intramusculaire. Aucun signe clinique important du point de vue toxicologique n'a été enregistré, et les signes observés étaient similaires à ceux des personnes recevant le véhicule. L'examen histopathologique des sites d'injection après 28 jours de traitement a révélé des changements mineurs qui étaient généralement semblables à ceux des animaux traités à l'excipient. Après la période d'observation post-traitement (14 jours), aucun changement associé à l'injection d'INPROSUB<sup>MC</sup> n'a été observé.

Les autres études précliniques n'ont pas révélé d'autres effets que ceux qui peuvent s'expliquer par le profil hormonal connu de la progestérone. Il convient toutefois de noter que les stéroïdes sexuels tels que la progestérone peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants. Aucune étude de toxicité non clinique n'a été réalisée pour déterminer la carcinogénicité ou la mutagénicité d'INPROSUB<sup>MC</sup>.

### **Autres études de toxicité aiguë**

#### **Études de toxicité HPβCD**

##### **Souris**

Les études publiées sur la toxicité de l'HPβCD à dose unique chez la souris ont montré des épisodes transitoires de défécation molle ou de diarrhée, tandis que les études carcinogènes n'ont pas montré d'augmentation des tumeurs.

##### **Rat**

Les données publiées chez le rat ont rapporté des épisodes transitoires de défécation molle ou de diarrhée dans les études de toxicité à dose unique de HPβCD. L'HPβCD administré à des rats par voie alimentaire pendant 12 mois a produit des modifications dose-dépendantes des voies urinaires consistant en des tubuli rénaux vacuolés et des cellules épithéliales vacuolées dans le bassin rénal et la vessie urinaire. À des doses élevées (2 g/kg et 5 g/kg), les principaux résultats toxicologiques ont été caractérisés par un poids corporel inférieur, des modifications hématologiques mineures et certaines modifications de la chimie sérique, telles que des augmentations du chlorure, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase. L'analyse d'échantillons d'urine masculine a montré des augmentations de la densité, de la créatinine, des cristaux d'oxalate de calcium, des globules blancs, de l'urobilinogène et des protéines et une diminution du volume urinaire et du pH. L'analyse d'urine des échantillons de femelles a révélé une croissance bactérienne aux deux doses, ainsi que des plastes granulaires et du sang occulte à la dose de 5 g/kg. Les poids du pancréas (les deux doses) et des reins des deux sexes, des glandes surrénales des femelles et des poumons des hommes (5 g/kg) ont été augmentés. Plusieurs changements histopathologiques ont été observés dans le foie, tels qu'un gonflement centrolobulaire, une vacuolisation hépatocytaire et

des cellules de Kupffer proéminentes (aux deux doses) et des cellules spumeuses dans les poumons (5 g/kg). Ces effets hépatotoxiques n'étaient presque pas présents après la période de récupération d'un mois. En outre, les modifications des voies urinaires observées dans deux études de perfusion intraveineuse de 4 jours ressemblaient à celles observées après des injections en bolus oral et intraveineux, confirmant que la survenue de ces modifications histologiques n'est pas influencée par le mode d'administration de HPβCD.

Le HPβCD, indépendamment de la dose et de la voie d'administration, n'a pas eu d'effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats mâles et femelles et la toxicité parentale n'a été caractérisée que par une légère diminution du poids corporel. Bien qu'aucun effet embryotoxique primaire n'ait été observé, une diminution du taux de survie ainsi qu'une réduction du poids de naissance et du gain de poids corporel des petits ont été notées et ont été associées à une toxicité maternelle aux doses orales de 2 et 5 g/kg et à la dose intraveineuse de 400 mg/kg. Des études cancérogènes chez le rat ont mis en évidence des modifications des voies urinaires (toutes les doses) et une augmentation des tumeurs pancréatiques et intestinales à des doses élevées. Une hyperplasie pancréatique exocrine a été initialement observée à 12 mois, qui s'est développée en néoplasie pancréatique exocrine après 24 mois de traitement. Des études mécanistes ont montré que cela dépendait de la cholécystokinine (CCK), un mitogène spécifique du rat et que ces tumeurs pancréatiques étaient donc considérées comme un effet spécifique du rat avec une pertinence clinique minimale.

### **Lapin**

Chez le lapin, et bien qu'aucun effet embryotoxique primaire n'ait été signalé dans les études toxicologiques publiées, la toxicité maternelle à une dose de 1 g/kg a entraîné des effets embryonnaires mineurs, comme en témoigne l'augmentation des variations squelettiques. De plus, aucun effet tératogène n'a été noté dans aucune étude sur le lapin. Le HPβCD n'a provoqué aucune irritation oculaire ni irritation locale au site d'injection chez le lapin.

### **Chien**

Les études publiées de toxicité à dose unique chez le chien, tout comme chez la souris et le rat, ont révélé des épisodes transitoires de défécation molle ou de diarrhée. De plus, des vomissements et des léchages n'ont été observés que chez les chiens. De plus, l'administration orale répétée de HPβCD à 2 g/kg a entraîné des selles plus molles. Les chiens recevant du HPβCD pendant douze mois par gavage ont produit des anomalies des voies urinaires dose-dépendantes constituées de cellules épithéliales vacuolées dans la vessie et le bassinot rénal. De plus, les données de deux études sur la perfusion de 4 jours ont montré que les modifications du tractus urinaire, observées après l'injection d'un bolus oral et intraveineux, sont présentes après la perfusion intraveineuse. Comme les résultats obtenus dans d'autres modèles animaux, l'administration orale d'HPβCD à des doses uniques élevées ou pendant une période d'administration prolongée a induit des changements biochimiques mineurs chez les chiens. Par exemple, dans une étude d'un mois, une dose orale de 2,25 g/kg/jour de HPβCD à 45 % s'est avérée être une dose sans effet.

HPβCD n'a montré aucun potentiel mutagène dans aucune des études *in vivo* et *in vitro* réalisées pour étudier son potentiel à induire des dommages à l'ADN, des mutations ponctuelles/géniques et des aberrations chromosomiques.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **PrINPROSUB<sup>MC</sup>** **injection de progestérone, norme maison**

Veuillez lire attentivement ce document avant de commencer à prendre **INPROSUB<sup>MC</sup>** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et pour demander s'il existe de nouveaux renseignements sur **INPROSUB<sup>MC</sup>**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- **Des caillots sanguins** peuvent survenir lors de l'utilisation d'INPROSUB<sup>MC</sup>. Ceux-ci peuvent survenir dans vos artères (**thromboembolie artérielle**) ou dans vos veines (**thromboembolie veineuse**). Si vous présentez un caillot sanguin, votre professionnel de la santé arrêtera votre traitement INPROSUB<sup>MC</sup>. Vous pouvez également recevoir d'autres médicaments pour traiter les caillots.

#### **Dans quel cas INPROSUB<sup>MC</sup> est-il utilisé ?**

INPROSUB<sup>MC</sup> est utilisé chez les femmes adultes qui ont besoin d'un supplément de progestérone pendant une fécondation *in vitro* (FIV). Ces femmes doivent être âgées de 34 ans ou moins. De plus, ils ne pourront pas utiliser ou tolérer d'autres produits administrés par le vagin.

INPROSUB<sup>MC</sup> est destiné à être utilisé uniquement par les femmes en mesure de tomber enceinte (en âge de procréer).

#### **Comment fonctionne INPROSUB<sup>MC</sup> ?**

INPROSUB<sup>MC</sup> contient de la progestérone comme ingrédient actif. La progestérone est une hormone que l'on trouve normalement chez les femmes. INPROSUB<sup>MC</sup> agit sur le revêtement de l'utérus et aide à tomber ou à rester enceinte.

#### **Quels sont les composants d'INPROSUB<sup>MC</sup> ?**

Ingrédients médicamenteux : progestérone

Ingrédients non médicamenteux : hydroxypropylbétadex, eau injectable

#### **INPROSUB<sup>MC</sup> est offert dans les dosages suivants :**

Solution : 25 mg/1,112 ml (22,5 mg/ml)

#### **N'utilisez pas INPROSUB<sup>MC</sup> si :**

- vous êtes allergique à la progestérone ou à l'un des autres composants d'INPROSUB<sup>MC</sup> ;
- vous avez des saignements vaginaux qui ne peuvent être expliqués et qui n'ont pas été évalués par votre professionnel de la santé ;

- vous avez fait une fausse couche et votre professionnel de la santé pense qu'il y a encore des tissus dans votre utérus ;
- vous avez eu une grossesse extra-utérine. C'est à ce moment que la grossesse survient en dehors de l'utérus ;
- vous avez ou avez eu des problèmes de foie ;
- vous avez ou pensez avoir un cancer du sein ou un cancer de l'appareil reproducteur ;
- vous avez ou avez eu des caillots sanguins dans les jambes (thrombophlébite), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux (thrombose rétinienne) ou ailleurs dans le corps (thromboembolie veineuse ou artérielle) ;
- vous avez des troubles de porphyrie. Il s'agit de troubles de certaines enzymes qui affectent le fonctionnement de votre sang ;
- vous avez souffert de l'une des situations suivantes au cours d'une précédente grossesse :
  - jaunissement des yeux et de la peau en raison de problèmes hépatiques. C'est ce qu'on appelle la jaunisse ;
  - des démangeaisons intenses et/ou bosses ou cloques rouges sur la peau
- vous allaitez.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INPROSUB<sup>MC</sup>. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous souffrez d'épilepsie
- vous souffrez de migraines
- vous souffrez d'asthme
- vous souffrez de problèmes au cœur ou aux reins
- vous avez 35 ans ou plus
- vous êtes un fumeur
- vous êtes à risque d'athérosclérose. Cette condition se produit lorsque des corps gras s'accumulent dans vos artères
- vous souffrez de diabète
- vous souffrez de dépression
- vous avez un IMC supérieur à 30

**Autres mises en garde à connaître :**

- Avant de commencer INPROSUB<sup>MC</sup>, votre professionnel de santé vous évaluera, vous et votre partenaire. Cela sera fait pour découvrir :
  - pourquoi vous ne pouvez pas tomber enceinte, ou
  - pourquoi vous rencontrez des complications liées à la grossesse.

Votre professionnel de la santé effectuera également un examen physique, y compris des examens des seins et internes, ainsi qu'un test Pap.

- INPROSUB<sup>MC</sup> est un progestatif. L'utilisation de ces médicaments peut affecter les résultats des tests sanguins. Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé de votre traitement par INPROSUB<sup>MC</sup> chaque fois que vous subissez des analyses de sang.
- L'utilisation d'hormones comme la progestérone peut provoquer **des lésions vasculaires rétiniennes**. Ce sont des problèmes oculaires graves qui surviennent lorsqu'il y a un caillot dans un vaisseau sanguin dans l'œil. Voir le tableau **Effets secondaires graves et**

**mesures à prendre recommandées** ci-dessous pour plus d'informations sur cet effet et d'autres effets secondaires graves.

- **Des réactions au site d'injection** sont possibles avec INPROSUB<sup>MC</sup>.
- Si vous ressentez l'un des effets suivants pendant le traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Votre traitement devra peut-être être arrêté. Assurez-vous également d'informer immédiatement votre professionnel de la santé si vous ressentez ces symptômes quelques jours après votre dernière dose :
  - Crise cardiaque (douleurs thoraciques, douleurs dans le dos ou élancements dans un bras ou les deux bras, souffle court, transpiration, étourdissements, faiblesse, nausées, palpitations) ;
  - Accident vasculaire cérébral (maux de tête ou vomissements graves, étourdissements, malaises ou changements de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe) ;
  - Thromboembolie artérielle ou veineuse n'importe où dans le corps, thrombose rétinienne ou thrombophlébite (douleur dans les yeux ou douleur et gonflement des chevilles, des pieds et des mains) ;
  - Aggravation de la dépression ; et
  - Maux de tête graves, changement de la vision.
- Si vous présentez des saignements vaginaux habituels, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il fera des tests pour savoir pourquoi cela se produit.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : INPROSUB<sup>MC</sup> peut provoquer de la somnolence et des vertiges. Avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment votre corps répond à INPROSUB<sup>MC</sup>.
- **Des avortements spontanés ou incomplets** sont possibles chez les femmes qui utilisent INPROSUB<sup>MC</sup>. Il s'agit d'une fausse couche qui survient avant 20 semaines de grossesse. De plus, des **malformations congénitales** sont possibles chez les bébés qui sont exposés à INPROSUB<sup>MC</sup> pendant qu'ils sont dans l'utérus. Si vous tombez enceinte pendant que vous recevez INPROSUB<sup>MC</sup>, votre professionnel de la santé surveillera votre bébé et effectuera des tests de dépistage.
- **Allaitement** : vous ne devez pas utiliser INPROSUB<sup>MC</sup> si vous allaitez. Demandez à votre professionnel de santé quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement.
- Ne cessez pas de prendre INPROSUB<sup>MC</sup> sans d'abord parler à votre professionnel de la santé. Un arrêt abrupt d'INPROSUB<sup>MC</sup> peut causer une anxiété accrue, une instabilité émotionnelle et une augmentation du risque de crises épileptiques.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec INPROSUB<sup>MC</sup> :**

- Un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie, la carbamazépine.
- Un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes appelé rifampicine.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, incluant la griséofulvine et le kétoconazole.
- Phénytoïne et phénobarbital (utilisés pour traiter l'épilepsie)
- Produits à base de plantes contenant du millepertuis, souvent utilisés pour traiter la dépression.
- Un médicament utilisé après des transplantations d'organes et pour traiter l'inflammation appelée cyclosporine.
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète.

**Comment prendre INPROSUB<sup>MC</sup> :**

N'utilisez INPROSUB<sup>MC</sup> que sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des problèmes de fertilité. Utilisez INPROSUB<sup>MC</sup> exactement comme vous le recommande votre professionnel de la santé. N'administrez pas INPROSUB<sup>MC</sup> en même temps qu'un autre médicament injectable.

- Administrez INPROSUB<sup>MC</sup> en l'injectant sous votre peau. C'est ce qu'on appelle une injection sous-cutanée.
- Vous vous administrerez vous-mêmes ces injections. Au préalable, votre professionnel de santé vous formera sur la marche à suivre. Il vous montrera :
  - comment préparer la solution pour injection ;
  - où faire l'injection ; et
  - comment faire l'injection.

Votre professionnel de santé vous aidera à vous entraîner à faire ces injections. Vous vous administrerez vous-même votre première injection sous la supervision de ce professionnel de la santé. N'essayez pas de vous injecter INPROSUB<sup>MC</sup> jusqu'à ce que l'on vous ait montré la bonne façon de faire l'injection.

**Lisez et suivez les instructions étape par étape ci-dessous pour savoir comment préparer et administrer INPROSUB<sup>MC</sup>. Si vous avez des questions sur la façon de vous administrer l'injection ou si vous ne savez pas comment le faire, contactez votre professionnel de la santé.**

**IMPORTANT :** N'utilisez chaque flacon, aiguille et seringue qu'**UNE SEULE** fois. Injectez la solution immédiatement après avoir ouvert le flacon. Ne stockez PAS la solution dans la seringue.

## Instructions étape par étape pour l'injection :

### Étape 1 : Préparation de votre injection

- Il est important de garder tout aussi propre que possible.
- Commencez par bien vous laver les mains. Séchez-les sur une serviette propre.
- Choisissez un endroit propre pour préparer votre médicament.
- Sur cette zone, disposez toutes les fournitures dont vous aurez besoin :
  - Un flacon contenant la solution injectable INPROSUB<sup>MC</sup>.
  - Une seringue
  - Une grande aiguille pour remplir la seringue. Il s'agit généralement d'une aiguille verte de calibre 21.
  - Une petite aiguille fine pour l'injection sous-cutanée. Il s'agit généralement d'une aiguille grise de calibre 27.
  - Deux tampons d'alcool
  - Un contenant pour objets tranchants. Il s'agit d'un contenant utilisé pour éliminer en toute sécurité vos aiguilles, flacons et seringues.

Les aiguilles, les seringues, les lingettes et le contenant pour objets tranchants ne sont pas fournis avec votre INPROSUB<sup>MC</sup>. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous fournir ces produits.

### Étape 2 : Vérification de l'emballage

- Le flacon d'INPROSUB<sup>MC</sup>, la seringue et les aiguilles sont tous dotés de couvercles de protection.
- Vérifiez que tous les couvercles de protection sont bien en place. N'utilisez pas les articles si des couvercles de protection ne sont pas bien en place ou s'ils sont endommagés.
- Assurez-vous que la date d'expiration est toujours valide sur le flacon d'INPROSUB<sup>MC</sup>. Ne pas utiliser la solution si la date d'expiration est dépassée. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et fait référence au dernier jour du mois.
- Vérifiez la solution INPROSUB<sup>MC</sup>. Elle doit être d'apparence claire et d'aspect incolore à brun clair. N'utilisez PAS INPROSUB<sup>MC</sup> si la solution est trouble, contient des particules, est décolorée ou si le flacon fuit.

### Étape 3 : Préparation du flacon et de la seringue

- Retirez le capuchon de plastique du dessus du flacon d'INPROSUB<sup>MC</sup> en le poussant délicatement vers le haut. La Figure 1 illustre cette manière de procéder.



Figure 1

- Essuyez le dessus en caoutchouc du flacon avec un tampon d'alcool. Laissez-le sécher.
- Enlevez la seringue du conditionnement et gardez-la en main.
- Retirez la grande aiguille verte de calibre 21 de son emballage. Gardez le protecteur d'aiguille en place.
- Tenez la seringue dans votre main. Fixez la grande aiguille verte de calibre 21 à la

seringue en les joignant ensemble. Enlevez le protecteur de l'aiguille. Ne touchez pas l'aiguille.

#### Étape 4 : Remplissage de la seringue

- Tout en maintenant le flacon INPROSUB<sup>MC</sup> en position verticale, enfoncez la grande aiguille verte de calibre 21 au milieu de la partie supérieure en caoutchouc du flacon.
- Gardez l'aiguille dans le flacon et retournez celui-ci en le maintenant en position verticale. La Figure 2 illustre cette manière de procéder.

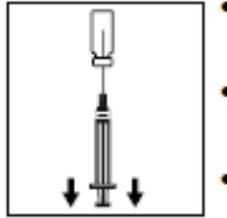


Figure 2

- Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est dans le liquide et non dans la partie libre.
- Avec la pointe de l'aiguille dans le liquide, tirez doucement sur le piston pour aspirer tout le liquide dans la seringue.
- Tirez la grande aiguille pour la sortir du flacon.

#### Étape 5 : Changement de l'aiguille d'injection

- Placez le protecteur de l'aiguille sur la grande aiguille verte de calibre 21. Retirez délicatement la grosse aiguille de la seringue.
- Sortez la petite aiguille d'injection grise de calibre 27 de son emballage. Gardez le protecteur d'aiguille en place.
- Fixez la petite aiguille grise de calibre 27 à la seringue en les joignant ensemble. Enlevez le protecteur de l'aiguille. Ne touchez pas l'aiguille.
- Administrez l'injection immédiatement en suivant les étapes suivantes.

#### Étape 6 : Élimination des bulles d'air

- Tenez la seringue vers le haut avec la petite aiguille grise de calibre 27 pointant vers le plafond. Tirez légèrement sur le piston. Tapotez la seringue pour que les bulles d'air remontent vers le haut. La Figure 3 illustre cette opération.

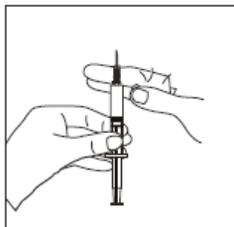


Figure 3

- Poussez lentement le piston vers le haut jusqu'à ce que tout l'air soit sorti de la seringue. Au moins une goutte de solution doit sortir de la pointe de l'aiguille.

### Injection par voie sous-cutanée

- Votre professionnel de la santé vous aura déjà indiqué où vous injecter INPROSUB<sup>MC</sup>. Cet emplacement sera l'estomac ou l'avant de votre cuisse (comme illustré à la Figure 4a), choisissez un site d'injection différent chaque jour. Ne pas injecter INPROSUB<sup>MC</sup> dans une zone de la peau sensible, meurtrie, rouge ou dure.
- Ouvrez le tampon d'alcool. Utilisez-le pour nettoyer soigneusement la zone cutanée où vous injecterez INPROSUB<sup>MC</sup>. Laissez sécher la zone. Ne touchez plus cette zone avant de faire l'injection.
- Tenez la seringue dans votre main dominante (celle avec laquelle vous écrivez) comme si vous teniez un crayon. Avec votre autre main, utilisez le pouce et l'index pour pincer doucement la peau de la zone du site d'injection. La Figure 4b illustre cette manière de procéder.

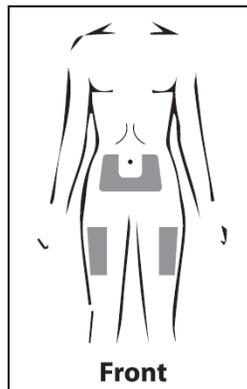


Figure 4a

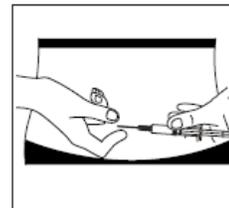


Figure 4b

- En utilisant un mouvement rapide et ferme (semblable à celui pour lancer une fléchette), insérez la petite aiguille grise de calibre 27 dans la peau. Insérez l'aiguille à un angle de 45° ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Insérez complètement l'aiguille dans la peau. La Figure 5 illustre cette manière de procéder. **N'injectez pas directement dans une veine.**
  - Si du sang est aspiré dans la seringue, cela peut signifier que la pointe de l'aiguille a percé une veine. Si cela se produit, retirez la seringue. Couvrez le site d'injection avec un tampon d'alcool et appliquez une pression. Choisissez un nouveau site d'injection.

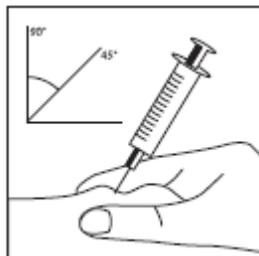


Figure 5

- Une fois l'aiguille insérée dans la peau, injectez la solution en poussant doucement sur le piston avec un mouvement lent et régulier. Assurez-vous d'injecter toute la solution. Comptez jusqu'à 5.

- Relâchez votre peau. Tirez sur l'aiguille pour la sortir en ligne droite.
- Essuyez la peau au site d'injection avec un tampon d'alcool en faisant un mouvement circulaire. Vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif, si nécessaire.

**Étape 8 : Élimination des articles utilisés**

- Une fois que vous avez terminé votre injection, avec précaution, placez toutes les aiguilles, toutes les seringues et tous les flacons vides dans un contenant pour objets pointus et tranchants.
- La solution non utilisée doit aussi être jetée.

**Dose habituelle :**

Une injection de 25 mg par jour généralement jusqu'à 12 semaines de grossesse est confirmée. Cela signifie que vous utiliserez normalement INPROSUB<sup>MC</sup> pour un total de 10 semaines.

**Surdosage :**

Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez plus d'INPROSUB<sup>MC</sup> que prévu. Les symptômes d'un surdosage incluent la somnolence.

Si vous pensez que vous avez pris trop d'INPROSUB<sup>MC</sup>, contactez votre professionnel de la santé, le service des urgences ou le centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez d'utiliser INPROSUB<sup>MC</sup>, prenez la dose dès que vous vous en souvenez. N'injectez pas deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires éventuels de l'utilisation de INPROSUB<sup>MC</sup> ?**

La liste suivante des effets secondaires éventuels que vous pouvez rencontrer en prenant INPROSUB<sup>MC</sup> n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires n'étant pas répertoriés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé :

- réactions au site d'injection (ecchymose, irritation, démangeaisons, douleur ou inconfort, gonflement, bosse sous la peau, épaissement du tissu sous la peau)
- maux de tête
- une constipation
- diarrhée
- gaz
- brûlures d'estomac
- fièvre
- nausées
- ballonnements abdominaux, inconfort ou douleur
- écoulement vaginal
- démangeaisons et inconfort vaginaux
- douleur ou sensibilité mammaire
- une douleur au dos
- urticaire
- érythème
- rougeurs
- acné
- perte de cheveux
- croissance excessive de poils foncés et épais sur le visage, la poitrine et le dos
- gain de poids
- sautes d'humeur
- dépression
- irritabilité
- fatigue
- somnolence

- troubles du sommeil
- étourdissements
- rétention d'eau
- infections

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme/effet	Contactez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Crampes utérines</b>	✓		
<b>Saignements vaginaux</b>	✓		
<b>COURANT</b>			
<b>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne</b> (des hormones supplémentaires dans le sang déclenchent le développement des ovules provoquant un gonflement des ovaires) : douleurs abdominales, ballonnements, nausées, vomissements, diarrhée		✓	
<b>Hémorragie antepartum</b> (saignement du tractus génital dans la dernière moitié de la grossesse) : saignement du vagin, douleurs et crampes abdominales		✓	
<b>Avortement spontané/avortement incomplet</b> (fausse couche avant 20 semaines de grossesse) : crampes dans le bas de l'abdomen, écoulement de liquide ou de tissu du vagin		✓	
<b>Vomissements</b>	✓		
<b>RARE</b>			
<b>Lésions vasculaires rétinienne</b> s (caillots sanguins dans les yeux) : perte de vision	✓		
<b>Thromboembolie artérielle ou veineuse</b> (caillots sanguins dans une artère ou une veine) : douleur thoracique, essoufflement, étourdissements, affaissement			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
du visage d'un côté, gonflement, douleur ou faiblesse dans le bras ou la jambe, le bras ou la jambe peuvent être rouges au toucher			
<b>Jaunisse</b> (accumulation de bilirubine dans le sang) :jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles de couleur claire, démangeaisons sur tout le corps		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient si problématique qu'il interfère avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

<b>Déclaration des effets secondaires</b>
<p>Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html">https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html</a>) pour en savoir plus sur la façon de les signaler en ligne, par la poste, par télécopieur ou</li> <li>• composant sans frais le 1-866-234-2345.</li> </ul> <p><i>REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p>

### **Conservation :**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Conservez INPROSUB<sup>MC</sup> dans son emballage extérieur jusqu'au moment de l'utilisation, à l'abri de la lumière. Ne pas réfrigérer ni congeler.

### **Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur INPROSUB<sup>MC</sup> :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver l'intégralité de la monographie du produit préparée pour les professionnels de santé, qui comprend également les renseignements sur le médicament destiné au patient sur le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant [www.inprosub.net](http://www.inprosub.net), ou en composant le 1 905 477-4553.

Cette notice a été préparée par Institut Biochimique SA (IBSA), Suisse

Dernière révision : 29 avril 2021